

THAIS CAROLINE MENEGASSO FLORES

**ESTUDO DA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL CERVICAL GRAU III NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2012**

THAIS CAROLINE MENEGASSO FLORES

**ESTUDO DA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL CERVICAL GRAU III NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Carlos Eduardo Andrade Pinheiro, Msc

Orientador: Prof. Jorge Abi Saab Neto, Msc

Coorientador: Prof. Luiz Fernando Sommacal, Msc

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2012

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Maria Ester Menegasso, meu amor, meu exemplo de perseverança e dedicação. Mesmo que distante, é sempre parte dos meus méritos e me acolhe em meus fracassos.

À minha madrinha, Clarmi Regis, pelo carinho e conforto nos momentos de angústia. Pelo abraço caloroso em todas as ocasiões.

Ao amigo José Francisco Salm, no incentivo ao meu crescimento científico e pessoal. Também presente nos fracassos e sucessos.

Aos meus professores Jorge Abi Saab Neto e Luiz Fernando Sommacal, pela paciência e incentivo em todos os momentos. Também ao professor Lúcio Botelho, por facilitar os meios e desmistificar os caminhos.

Ao Dr. Antonio José Carvalho Matsuda, pela ideia inicial deste trabalho. Por incitar a busca por respostas a tantos questionamentos.

Ao meu pai, Mario Francisco França Flores, pela introdução ao belo caminho da Medicina.

A todos os meus amigos e familiares que dividem comigo a doce e dispendiosa batalha de viver.

RESUMO

Introdução: O câncer do colo uterino é considerado importante problema de saúde pública, observada sua alta prevalência e morbimortalidade. Ocupa o segundo lugar mundial entre os tipos de câncer mais frequentes encontrados nas mulheres. Apresenta grande potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, principalmente nas suas formas precursoras – as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC).

Objetivos: Descrever a abordagem diagnóstica e terapêutica das pacientes com diagnóstico de NIC III. Relatar a correspondência entre os diagnósticos pré e pós-tratamento das lesões.

Métodos: Estudo descritivo transversal com 96 pacientes com diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III, entre janeiro de 2005 a dezembro de 2010, no Ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Resultados: Noventa e três pacientes (96,9%) realizaram CAF como primeiro tratamento, e três (3,1%), histerectomia simples. Das pacientes tratadas inicialmente com histerectomia, 1 teve diagnóstico confirmado de câncer de colo uterino. Embora 13 pacientes tivessem diagnóstico de câncer após o primeiro tratamento, em apenas duas se realizou a cirurgia de Wertheim-Meigs. Das 69 pacientes com diagnóstico inicial de NIC III, apenas 69,6% mantiveram o diagnóstico histológico após o primeiro tratamento.

Conclusões: A conização por CAF é a primeira abordagem terapêutica em 96,9% dos casos. O tratamento realizado é insuficiente em, pelo menos, 11,4% dos casos atendidos e em 84,5% dos casos que apresentaram câncer. A taxa de concordância do diagnóstico histopatológico pré e pós-tratamento é de 69,6%.

Palavras-chave: Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Neoplasia Intraepitelial Cervical, Diagnóstico. Neoplasia Intraepitelial Cervical, Tratamento.

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is considered a great public health issue because of its high prevalence and morbimortality. It is acknowledged as responsible for the second most common cancer among women in the world. It has such preventable and curable features if early detected, specially in its pre-neoplasias types – the cervical intraepithelial neoplasias.

Objective: To describe the diagnostic and therapeutic assessment to patients with CIN III. To evaluate the correspondence of pre and post-treatment diagnosis.

Method: Cross sectional study which has included 96 patients with diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia grade III, from January 2005 to December 2010, at the Cervical Pathology Office from the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina.

Results: Ninety-three patients (96,9%) have undergone High Frequency Surgery (HFS) as their first treatment, and 3 have had simple hysterectomy. One of those three patients treated with hysterectomy has had histological diagnosis of cervical cancer. The Wertheim-Meigs operation has been performed in only 2 patients, even though 13 had been diagnosed with cervical cancer after the first treatment. Only 69,6% of the patients with initial diagnosis of CIN III have received the same histological diagnosis after the first treatment.

Conclusions: Conization by HFS is the first therapeutic approach in 96,9% of the cases. The performed treatment is insufficient in at least 11,4% of the patients, and in 84,5% of the ones with final diagnosis of cervical cancer. The concordance rate of histopathological pre and post-treatment diagnosis is 69,6%.

Keywords: Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). Cervical Intraepithelial Neoplasia, Diagnosis. Cervical Intraepithelial Neoplasia, Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAF – Cirurgia de Alta Frequência

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HPV – Human Papillomavirus

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LLETZ – Large Loop Excision of the Transformation Zone

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

SAME – Sistema de Arquivo Médico

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

ZTA – Zona de Transformação Anormal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a faixa etária.....	11
Tabela 2 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a paridade.....	12
Tabela 3 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com o método diagnóstico inicial.....	12
Tabela 4 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com o diagnóstico pré-tratamento.....	13
Tabela 5 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com os métodos de tratamento inicial.....	13
Tabela 6 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a correlação entre comprometimento de margens e diagnóstico pós primeiro tratamento.....	14
Tabela 7 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com o método de segundo tratamento.....	14
Tabela 8 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a correlação do método de primeiro tratamento com diagnóstico pós-tratamento.....	15
Tabela 9 - Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a correlação dos laudos histopatológicos pré e pós-tratamento.....	15

SUMÁRIO

RESUMO	iv
ABSTRACT	v
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo geral	7
2.2 Objetivos específicos	8
3 MÉTODOS	8
3.1 Desenho do estudo.....	8
3.2 Local do estudo.....	8
3.3 Materiais.....	8
3.3.1 Material em estudo.....	8
3.3.2 Seleção dos materiais.....	8
3.3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	8
3.4 Variáveis.....	9
3.5 Métodos para coleta de dados.....	9
3.5.1 Coleta de dados.....	9
3.5.1.1 Procedimentos.....	9
3.5.1.2 Instrumento de coleta de dados.....	9
3.5.2 Vieses.....	10
3.5.3 Análise estatística.....	10
3.5.4 Aspectos éticos.....	10
4 RESULTADOS	11
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÕES	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	26

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino destaca-se como um importante problema de saúde pública, pois corresponde a cerca de 15% de todos os cânceres nas mulheres e ocupa o segundo lugar mundial entre os mais comuns nessa população¹. Acarreta a morte de aproximadamente 230 mil mulheres por ano e tem uma incidência de 500 mil casos novos por ano no mundo. No Brasil, o Ministério da Saúde estima em 17.540 os casos novos de câncer do colo do útero no ano de 2012, número só inferior aos novos casos de câncer de mama. Já para o estado de Santa Catarina, estimam-se aproximadamente 12 novos casos a cada 100.000 habitantes para este ano (INCA)². Trata-se de um dos tipos de câncer que apresenta maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, atrás apenas do câncer de pele.

Nos Estados Unidos, esse tipo de câncer ocupa a terceira posição entre os cânceres ginecológicos, depois do câncer de mama e de endométrio³. Observa-se maior incidência em áreas em desenvolvimento como América Central e do Sul, Caribe, parte da África e sul da Ásia, em número duas vezes maior do que o encontrado em áreas desenvolvidas como América do Norte, Austrália, norte e oeste da Europa. Seu pico de incidência se dá entre os 45 e 49 anos¹. No entanto, o câncer de colo do útero é considerado evitável quando suas lesões precursoras são detectadas precocemente e seguidas de tratamento eficaz^{4,5}.

Apesar do atual declínio na incidência e na mortalidade por câncer cervical, devido à facilidade de acesso para exame físico e para estudo celular e tecidual, que permitem o diagnóstico das lesões pré-neoplásicas⁶, no Brasil e nos países em desenvolvimento, cerca de 60% dos casos diagnosticados apresentam-se já em estádios avançados.

As alterações consideradas pré-neoplásicas são as denominadas Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NIC), terminologia usada para descrever alterações histológicas no colo uterino, detectadas por biópsia, que compreendem dois graus de severidade – lesões de baixo e de alto grau. Elas representam lesões com variados graus de anomalias da maturação celular, em um processo contínuo e de gravidade crescente, que acometem a espessura do epitélio cervical, caracterizadas por um aumento progressivo do número de células malignas e pela diminuição das células normais⁷.

A NIC I é classificada como lesão de baixo grau e refere-se a atipias celulares leves no terço inferior do epitélio, chamada de displasia leve. A NIC II já é descrita como uma lesão de alto grau e compreende as alterações citológicas moderadas confinadas aos dois-terços

inferiores da camada basal do epitélio, com preservação da maturação epitelial - conhecida também como displasia moderada. A NIC III é também classificada como uma lesão de alto grau e refere-se a severas atipias celulares que abrangem mais do que dois-terços da espessura epitelial e inclui as lesões que acometem toda a espessura do epitélio, também chamadas de displasia severa ou carcinoma *in situ*.

As lesões de alto grau, ou NIC II e III, são tipicamente diagnosticadas em mulheres entre 25 e 35 anos, ao passo que câncer invasivo de colo de útero é mais comum após a 4ª década, tipicamente 8 a 13 anos após o diagnóstico de uma lesão de alto grau. Nota-se, portanto, que a Neoplasia Intraepitelial Cervical é um problema relativamente comum, especialmente entre mulheres em idade reprodutiva.

Estudos recentes demonstram que a atividade sexual é fator de risco dominante para a ocorrência de neoplasia cervical, uma vez que o câncer cervical e seus precursores praticamente inexistem em mulheres que nunca tiveram relações sexuais⁸. O principal fator relacionado a tais desordens é a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV)^{9,10}, que torna a associação HPV e neoplasia cervical muito forte, visto que este vírus geralmente já está presente com seus efeitos citopáticos desde a NIC I. Pelo menos 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquirir infecção genital pelo HPV até os 50 anos¹¹. A infecção é considerada necessária para o desenvolvimento da neoplasia cervical, mas uma vez que a vasta maioria das mulheres infectadas não evolui para lesões cervicais de alto grau ou câncer, o HPV isolado não é suficiente para causar essa condição^{12,13}. Embora se saiba do fundamental papel do HPV na oncogênese, apenas 1% das mulheres infectadas pelo vírus desenvolverá o câncer cervical¹⁴. Os dois maiores fatores associados ao desenvolvimento de câncer de colo uterino são os subtipos do HPV e a sua persistência.

Os subtipos de HPV de alto risco (16 e 18) estão fortemente associados às lesões de alto grau, persistência da infecção e progressão a câncer invasivo, ainda que também possam estar associados a lesões de baixo grau. Entende-se, então, que a infecção pelo HPV precede em alguns anos o desenvolvimento do câncer cervical^{15,14} e que tipos oncogênicos e sexualmente transmissíveis do HPV estão presentes em todas as NIC - o subtipo 16, o mais comum deles¹⁶.

De forma semelhante, observa-se que a incidência de NIC é aumentada em mulheres infectadas pelo HIV, o que parece estar relacionado à maior prevalência de coinfeção pelo HPV nessas mulheres: 64% *versus* 27% em mulheres não infectadas pelo HIV^{17,18}. O risco de infecção pelo HPV e a incidência da NIC aumentam na proporção em que aumenta o grau de

imunossupressão. Por essa razão, o câncer cervical é uma das complicações mais comuns associadas à SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) em mulheres¹⁹. Pacientes com outras condições crônicas que alteram o *status* imunológico e que requerem terapia imunossupressora por longo prazo também apresentam maior risco de desenvolver NIC^{20,21}, a exemplo de transplantadas e portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico^{22,23}.

Fatores ambientais, tais como tabagismo e uso de contraceptivos hormonais orais, também parecem ter papel importante. O tabagismo e a infecção pelo HPV têm efeito sinérgico no desenvolvimento da NIC e do carcinoma de colo de útero^{24,25}. O uso prolongado de contraceptivos orais também tem sido implicado como um cofator, aumentando o risco de câncer cervical em mulheres infectadas pelo HPV. Entretanto, essa forma de contracepção pode ser um marcador de maior exposição ao HPV do que propriamente um fator causal de NIC. O risco acrescido de câncer cervical diminui com a descontinuação dos contraceptivos orais e, após 10 anos, retorna ao percentual encontrado em pacientes não usuárias²⁶.

Realiza-se a coleta da colpocitologia oncótica (método de Papanicolaou) para o rastreamento populacional do câncer de colo uterino em qualquer mulher de 25 a 60 anos ou tão logo tenha iniciado a vida sexual, independentemente da idade². O exame deve ser realizado anualmente e, após dois exames consecutivos com resultado normal, poderá ser realizado a cada três anos¹⁵. Na vigência de citologia oncótica alterada, deve ser realizado um exame colposcópico a fim de identificar o local que contém a zona de transformação anormal (ZTA) com maior potencial de malignidade - para orientar a realização da biópsia a fim de firmar o diagnóstico e proceder ao devido tratamento^{27,28}.

O manejo da NIC é baseado na correlação e concordância entre os achados citológicos, impressão colposcópica e resultados histológicos de biópsia de cérvix, somados a características individuais da paciente como idade, paridade e probabilidade de aderência às recomendações terapêuticas. Uma vez que o tratamento pode afetar negativamente uma futura gravidez, este risco também deve ser considerado no momento da escolha entre tratamento intervencionista ou expectante.

O tratamento não deve ser realizado baseado em diagnóstico citológico isolado, algumas vezes, porém, é iniciado no momento da colposcopia seguida de biópsia em mulheres com grande chance de perda de seguimento. Deve-se ressaltar que, para a NIC III, a taxa estimada de regressão espontânea é de 32% a 47%, com 12% a 36% de evolução para câncer invasivo, se não tratada^{29,30}. Devido ao alto risco de progressão dessa lesão, recomenda-se o tratamento imediato, com algumas exceções como quando se tratar de adolescentes e

gestantes. Entre as formas possíveis de tratamento das NIC, existem os métodos destrutivos e os ablativos (excisionais). O tratamento excisional pode ser realizado por conização por cirurgia de alta frequência (CAF), por conização a frio, a laser ou por alça diatérmica, e representa a forma mais aconselhável para o tratamento de lesões de alto grau³¹.

Um procedimento excisional diagnóstico e amostra do canal endocervical em mulheres cuja zona de transformação não pode ser completamente visualizada são importantes para a exclusão de câncer cervical. Isso foi sugerido após estudos terem demonstrado que cerca de 7% das mulheres com NIC II ou III e com exame colposcópico insatisfatório tiveram câncer cervical invasivo oculto^{32,33}.

Tratamentos excisionais são os mais indicados para pacientes com diagnóstico histológico de NIC II ou III e colposcopia satisfatória. Um procedimento diagnóstico excisional é recomendado para mulheres com NIC II ou III recorrentes. Conduta expectante em pacientes portadoras de NIC II e III com citologia alterada e colposcopia satisfatória anormal não é recomendada, exceto em circunstâncias especiais. Ablação isolada também não é preconizada e um procedimento excisional diagnóstico é recomendado à paciente com diagnóstico histológico de NIC II ou III que possua uma colposcopia insatisfatória. A histerectomia não deve ser instituída como tratamento inicial de lesões de alto grau³⁴. Em casos de comprometimento das margens do cone, recomenda-se o seguimento clínico com citologia e colposcopia, nova conização ou histerectomia em pacientes com prole formada.

Portanto, a histerectomia simples não deve ser realizada como primeiro passo no tratamento de NIC II ou III. Na grande maioria dos casos, o tratamento de escolha é a excisão da zona de transformação, seja por conização por bisturi frio, seja por cirurgia de alta frequência (CAF). A reexcisão pode ser necessária a fim de excluir câncer invasivo, em vez de histerectomia e, por fim, realização de seguimento clínico após qualquer abordagem terapêutica. Se a histerectomia for considerada como passo seguinte, com margens do cone e amostra endocervical positivas para carcinoma *in situ*, deve-se considerar a realização de uma congelção de cone intraoperatória a fim de que se evite a realização de uma histerectomia simples inapropriada em uma paciente com carcinoma invasivo oculto. Isso porque a indicação mais comum de histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica é o câncer invasivo de colo de útero em estágio inicial, IB e IIA, de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

Constata-se que algumas mulheres têm perdido a chance de realizar o tratamento adjuvante adequado após a realização de um procedimento cirúrgico mal indicado para um

achado de neoplasia intraepitelial cervical grau III, que pode revelar tumor microinvasivo ou já localmente avançado após a análise da peça cirúrgica. Em consequência disso, o tratamento radioterápico fica prejudicado devido à alteração da anatomia após a operação, bem como a reabordagem cirúrgica, pelo mesmo motivo, restando apenas tratamentos quimioterápicos paliativos. Ou seja, essas pacientes perdem a melhor chance de um tratamento curativo de uma doença localizada por terem sido abordadas erroneamente quando do diagnóstico de NIC, que tem a possibilidade de apresentar caráter invasivo.

O tratamento e o seguimento apropriado da paciente com neoplasia intraepitelial cervical tornam-se, portanto, fatores tão críticos nos programas de prevenção de câncer cervical quanto o rastreamento e o manejo dos resultados de testes alterados. Uma recente revisão revela que a incidência de câncer cervical invasivo em mulheres americanas tratadas permanece cerca de 56 por 100.000 por pelo menos 20 anos após o tratamento, percentual substancialmente maior do que o encontrado na população geral dos EUA (5,6 por 100.000 mulheres)^{35,36}. Por essa razão, o seguimento também das pacientes tratadas é fundamental. O manejo indevido da NIC tanto pode aumentar o risco de câncer de colo do útero, uma vez que fortes evidências mostram que NIC III é um verdadeiro precursor e que deve ser tratado, quanto aumentar o risco de complicações devidas ao tratamento excessivo. Por esse motivo, a abordagem da NIC de alto grau deve visar à proteção da mulher em risco de desenvolvimento de câncer cervical, mas também deve evitar tratamento desnecessário e complicações obstétricas a ele relacionadas.

Nota-se que, em alguns casos, a multiparidade da paciente e seu desejo de não mais procriar, associados à alta prevalência de doenças benignas do útero como os leiomiomas, fazem com que ela argumente com seu médico a realização de histerectomia, em vez dos procedimentos do protocolo de abordagem das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais grau III: a conização ou a cirurgia de Wertheim-Meigs, que consiste em histerectomia total mais linfadenectomia pélvica. A abordagem dos linfonodos pélvicos é especialmente importante para o carcinoma de colo uterino quando bem indicada, uma vez que eles são sítio de predileção de metástases, diferentemente do adenocarcinoma, que possui disseminação hematogênica mais evidente.

Sendo assim, torna-se notável a importância da abordagem inicial correta da paciente que apresenta diagnóstico de NIC III para que se preserve a possibilidade terapêutica futura, caso necessária. Tendo em vista o aparecimento recorrente de pacientes que sofreram manejo

indevido dessa patologia ginecológica de tamanha importância, nota-se a pertinência de avaliar a condução dos casos no serviço do Hospital Universitário.

Motivado por tudo o que foi descrito e que demonstra a relevância do tema, o intuito deste trabalho foi o de investigar a abordagem que tem sido oferecida às pacientes portadoras dessa condição frequente, a fim de observar se o tratamento tem sido seguro em termos da possibilidade de instituir uma nova terapêutica caso um carcinoma invasivo oculto seja detectado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever a abordagem diagnóstica e terapêutica de pacientes com neoplasia intraepitelial grau III.

2.2 Objetivos específicos

- 1 – Identificar o método do primeiro tratamento realizado em pacientes com diagnóstico de NIC III.
- 2 – Relatar a necessidade de tratamento secundário e o tipo de abordagem realizada.
- 3 – Correlacionar o diagnóstico histopatológico obtido antes e após o tratamento.
- 4 – Descrever os achados relacionados com as variáveis demográficas como faixa etária e paridade.

3. MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, foram estudados 131 prontuários de pacientes cadastradas no Sistema de Arquivo Médico (SAME) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III no período entre 2005 e 2010. Foi descrito o método diagnóstico utilizado para indicar o primeiro tratamento e o tipo de tratamento que tais pacientes receberam logo após o diagnóstico de NIC. Observou-se o diagnóstico histopatológico obtido após o primeiro tratamento, o comprometimento das margens cirúrgicas e a correlação dos diagnósticos iniciais e finais. Da mesma forma, foi levantada a necessidade de realização de segundo tratamento e qual o tipo da segunda abordagem terapêutica oferecida à paciente.

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo tipo transversal.

3.2 Local do estudo

O estudo proposto foi realizado no ambiente do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, com prontuários de pacientes atendidas no ambulatório de Patologia Cervical e, quando necessário, também no ambulatório de Ginecologia Oncológica.

3.3 MATERIAIS

Foram estudados prontuários de pacientes que tiveram diagnóstico e tratamento de Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III no período de 2005 a 2010. Essas pacientes foram oriundas do Hospital Universitário ou a ele encaminhadas por outros serviços.

3.3.1 Seleção de materiais

O material estudado foi o total de prontuários cadastrados com diagnóstico e tratamento para NIC III no período de 2005 a 2010, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Fizeram parte deste estudo as pacientes que tiveram diagnóstico de NIC III em algum momento de sua abordagem diagnóstica e terapêutica, com tratamento recebido no período de 2005 a 2010.

Foram excluídas da pesquisa as pacientes que tiveram dados incompletos a respeito de seu diagnóstico histológico, tipo de tratamento realizado ou cujo diagnóstico ocorreu fora do período estabelecido no estudo.

3.4 Variáveis

As variáveis obtidas neste estudo dizem respeito tanto às características da paciente tratada - idade e paridade - quanto ao tipo de abordagem instituída no primeiro tratamento (CAF, histerectomia). Observou-se a necessidade ou não de segundo tratamento e qual a abordagem realizada (novo CAF, histerectomia simples, histerectomia ampliada ou traquelectomia). Como variáveis, também foram levantados o ano de diagnóstico, o método diagnóstico (histopatológico ou citológico) e os diagnósticos pré e pós-tratamento (NIC II, NIC III, câncer de colo uterino, ausência de neoplasia).

3.5 Métodos para coleta de dados

3.5.1 Coleta de dados

3.5.1.1 Procedimentos

No presente trabalho, foram estudados os dados de prontuários, a seguir, transcritos para um protocolo de pesquisa elaborado pela pesquisadora (Anexo 1) e então digitados para uma planilha, de onde foram tabulados para análise.

3.5.1.2 Instrumento de coleta de dados

A planilha desenvolvida pela pesquisadora especialmente para o presente trabalho, em que foram transcritos e manipulados os dados dos prontuários, foi o instrumento utilizado para coletar as informações para este estudo.

3.5.2 Vieses

Por se tratar de um estudo descritivo, não se encontraram vieses de seleção ou de aferição.

3.5.3 Análise estatística

Os resultados obtidos após a coleta de dados foram digitados no programa EPI-INFO, também usado para análise e descrição sob a forma de frequência relativa e absoluta. O teste do qui-quadrado (χ^2) ou prova exata de Fisher, de acordo com o tamanho da amostra obtida, foi utilizado para testar a homogeneidade de proporções. O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$.

3.5.4 Aspectos éticos

Durante a realização deste trabalho, foram sempre respeitadas as normas éticas exigidas na elaboração deste tipo de estudo, no que se trata do sigilo ao conteúdo e às informações obtidas da análise dos prontuários, guardadas unicamente pela pesquisadora. De forma alguma foram expostos dados nominais dos prontuários ou quaisquer características que pudessem fazer reconhecer a paciente estudada. O atual estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos em 23/12/2011, com o certificado de número 2.242 (Anexo 2).

4. RESULTADOS

De janeiro de 2005 a dezembro de 2010, 135 mulheres tiveram cadastro de atendimento no ambulatório de Patologia Cervical do Hospital Universitário, com diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III. Todas foram previamente rastreadas por colpocitologia oncótica, tendo seu diagnóstico confirmado ou alterado pelo exame anatomopatológico pós-biópsia. Dos 131 prontuários estudados, 75 tiveram diagnóstico inicial de NIC III; 28, de NIC II; e 4, de NIC I. Seis pacientes tiveram diagnóstico anterior a 2005, 13 tiveram outros diagnósticos que não NIC, e 5 apresentaram prontuários com dados incompletos. Ao final, 96 pacientes puderam ser incluídas na pesquisa.

Os resultados do estudo encontram-se nas tabelas a seguir:

Tabela 1 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	n	%	% acumulada
21 a 30	23	24	24
31 a 40	35	36,5	60,4
41 a 50	27	28,1	88,5
51 a 60	6	6,3	94,8
61 a 75	5	5,2	100
Total	96	100	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 2 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a paridade.

Paridade	n	%	% acumulada
0	6	6,3	6,3
1	24	25	31,3
2	17	17,7	49
3	25	26	75
4	7	7,3	82,3
5	6	6,3	88,5
6	7	7,3	95,8
8	4	4,2	100
Total	96	100	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 3 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com o método diagnóstico inicial.

Método de diagnóstico	n	%
Histopatológico	91	94,8
Citológico	5	5,2
Total	96	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – UFSC

Tabela 4 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com o diagnóstico pré-tratamento.

Laudo Pré-tratamento	n	%
NIC II	27	28,1
NIC III	69	71,9
Total	96	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 5 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com os métodos de tratamento inicial.

1º tratamento	n	%
CAF	93	96,9
Histerectomia	3	3,1
Total	96	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 6 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a correlação entre comprometimento de margens e diagnóstico pós primeiro tratamento.

LAUDO PÓS 1º TRATAMENTO								
MARGENS	Câncer		NIC II		NIC III		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Comprometidas	9	33,3	1	3,7	17	63,0	27	31,8
Livres	4	6,9	0		54	93,1	58	68,2
TOTAL*	13		1		71		85	100

* Foram excluídos do total os casos em que não houve diagnóstico de neoplasia após o primeiro tratamento e aqueles em que não consta o resultado no prontuário.

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 7 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com o método de segundo tratamento.

2º tratamento	n	%
CAF	8	8,3
Histerectomia	13	13,5
Não realizado	59	61,5
Não consta	13	13,5
Traquelectomia	1	1
Wertheim-Meigs	2	2,1
Total	96	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 8 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a correlação do método de primeiro tratamento com diagnóstico pós-tratamento.

1º TRATAMENTO	LAUDO PÓS 1º TRATAMENTO											
	Câncer		Não consta		NIC II		NIC III		Sem neoplasia		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CAF	12	12,9	1	1,1	1	1,1	72	77,4	7	7,5	93	96,9
Histerectomia	1	33,3	2	66,7	0		0		0		3	3,1
TOTAL	13	13,6	3	3,1	1	1,0	72	75	7	7,3	96	100

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

Tabela 9 – Distribuição dos casos de NIC no Hospital Universitário de 2005 a 2010 de acordo com a correlação dos laudos histopatológicos pré e pós-tratamento.*

LAUDO PÓS 1º TRATAMENTO												
LAUDO PRÉ	Câncer		Não consta		NIC II		NIC III		Sem neoplasia		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NIC II	3	11,1	0		0		24	88,9	0		27	28,1
NIC III	10	14,5	3	4,3	1	1,4	48	69,6	7	10,1	69	71,9
TOTAL	13	13,6	3	3,1	1	1,0	72	75,0	7	7,3	96	100

*p= 0,245. NS.

Fonte: SAME Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC

5. DISCUSSÃO

Alguns estudos como Verguts *et al.*³⁷, Roa *et al.*³⁸, Aerssens *et al.*³⁹ e Nam *et al.*⁴⁰ têm mostrado uma tendência a maior proporção de pacientes com lesão do colo uterino com menos de 40 anos, o que revela o início da atividade sexual cada vez mais precoce. Os achados demográficos deste estudo são compatíveis com tal literatura, pois apontam maior acometimento da faixa etária de 31 a 40 anos (Tabela 1). Guarisi *et al.*⁴¹ observam em seu estudo que a prevalência maior de NIC II e III ocorre na faixa etária de 35 a 45 anos e que, a partir dos 50 anos, existe o predomínio de câncer invasor. O estudo brasileiro de Roteli-Martins *et al.*⁴² obteve uma média de idade de 38,1 anos em pacientes com lesões de colo uterino. Tal achado também foi encontrado no presente estudo, uma vez que a média de idade das pacientes acometidas por lesões pré-neoplásicas (NIC) é de 38 anos e das que já apresentam lesões malignas do colo uterino é de 42 anos. Isso caracteriza a evolução gradual das infecções pelo HPV em severidade progressiva.

A predominância de neoplasia cervical em mulheres com alguma paridade, comparadas às nulíparas, já foi bastante evidenciada e bem descrita em trabalhos como Guarisi *et al.*⁴¹ e Murta *et al.*⁴³. Da mesma forma, o presente estudo demonstra uma concentração de lesões de colo de útero em pacientes com até 3 filhos (69,7%) (Tabela 2), o que revela queda significativa no número de filhos das mulheres atendidas e estudadas, pois não evidencia maior acometimento de grandes multíparas, que representam apenas 17,7% das pacientes estudadas. Essa é uma tendência que vem sendo frequentemente observada entre as mulheres brasileiras, principalmente entre as residentes no sul do Brasil.

Hoje, muitos estudos confirmam que a conização com alça diatérmica é tão eficaz quanto a conização com bisturi a frio⁴⁴ e apresenta vantagens por ser realizada ambulatorialmente com anestesia local, teoricamente com menor sangramento. A colposcopia é fundamental na indicação da conização, e seu resultado interfere inclusive na técnica a ser utilizada. Mulheres com colposcopia satisfatória podem ser submetidas à conização pela técnica mais custo/efetiva de cada serviço. Quando a colposcopia é insatisfatória, a técnica a ser utilizada será muitas vezes relacionada ao resultado da citologia⁴⁵, o que também foi observado neste estudo, uma vez que 5% das pacientes foram inicialmente tratadas sem diagnóstico histopatológico, pois apresentavam a colposcopia normal (Tabela 3). Ou seja, do total de 96 pacientes atendidas, todas submetidas à colposcopia

para direcionamento da biópsia, 5 apresentaram colposcopia normal e foram submetidas à conização por CAF devido à alteração no exame citológico. Essas 5 pacientes, que vieram a apresentar diagnóstico de NIC, não teriam sido submetidas a tratamento se o critério colposcópico isolado tivesse prevalecido. Reforça-se, assim, que a conduta terapêutica deve ser tomada de acordo com a combinação de critérios citológicos, colposcópicos e histopatológicos.

Os consensos são unânimes ao afirmar que, frente à presença de lesão intraepitelial cervical de alto grau em mulheres adultas, a excisão deve ser feita^{46,47}. O tratamento excisional é recomendado caso NIC II ou III persista por dois anos após o diagnóstico inicial. Se NIC II ou III forem diagnosticadas histologicamente, o tratamento deve ser feito por LLETZ (Large Loop Excision of Transformation Zone). Caso seja detectado NIC III ou carcinoma *in situ* a qualquer momento, o tratamento também é indicado. No entanto, apesar de bem descrita a recomendação de CAF em casos de NIC de alto grau, inclusive em consensos nacionais⁴⁷, 3 pacientes estudadas foram submetidas à histerectomia como primeiro tratamento (Tabela 5), o que chama atenção para o fato da possível perda do melhor tempo de tratamento para um possível carcinoma invasor, o que se constatou em 1 caso neste estudo.

A grande importância de estudar o comprometimento de margens e sua correlação com a persistência da doença é o impacto que isso representa no seguimento dessas pacientes. Atualmente o CAF é o método de escolha para o tratamento das lesões de alto grau, tendo em vista as diversas vantagens e seu bom resultado. O comprometimento das margens após a CAF pode ser considerado preditor de doença residual; no entanto, ênfase deve ser dada para o seguimento dessas mulheres, independentemente do *status* das margens. Entretanto, é interessante lembrar que margens comprometidas não implicam necessariamente lesão residual, pois pode haver resolução da NIC remanescente pela resposta inflamatória local ou eletrocoagulação do leito do cone⁴⁸, assim como margens livres não garantem ausência de lesão residual. No presente estudo, cinquenta e oito pacientes (68,2%) apresentaram margens livres no exame histopatológico do primeiro tratamento, e 27 (31,8%) tiveram as margens comprometidas. Das 27 pacientes que tiveram margens comprometidas, 9 (33,3%) apresentaram diagnóstico de carcinoma de colo uterino, 17 (63%) tiveram laudo de NIC III e uma, de NIC II (3,7%) (Tabela 6). Quatro pacientes (6,9%) das 58 que tiveram margens livres apresentaram câncer de colo uterino, e 54 (93,1%), NIC III. Isso ratifica a necessidade de seguimento clínico das pacientes independentemente do comprometimento das margens.

Do total de 24 pacientes com registro de realização de segundo tratamento, em 8 casos foi realizada nova conização, e em 13 casos, histerectomia simples. Duas pacientes foram submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs, e uma realizou traquelectomia (Tabela 7). Observa-se que, do total de 13 pacientes que tiveram diagnóstico de carcinoma de colo uterino após o primeiro tratamento, apenas 2 realizaram o seguimento terapêutico adequado, que consiste na histerectomia radical ou cirurgia de Wertheim-Meigs. Constata-se, pois, que apenas 2 entre as 13 pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino tiveram tratamento suficiente, o que representa 15,4% dos casos com este diagnóstico. As 11 pacientes que não foram submetidas ao tratamento completo representam, no total de pacientes tratadas, 11,4%. Nota-se, portanto, que muitas pacientes perdem o melhor tempo do tratamento por terem sido mal diagnosticadas ou recebido tratamento insuficiente na primeira ou na segunda abordagem. Destaca-se aqui que, do universo de 93 pacientes submetidas à CAF, 72 apresentaram diagnóstico histológico de NIC III no primeiro tratamento, enquanto 12 vieram a apresentar câncer de colo uterino (Tabela 8). Novamente constata-se que essas 12 mulheres deveriam ter recebido tratamento secundário de acordo com a severidade maior de seu problema, o que ocorreu em apenas 2 casos.

Dados da literatura têm mostrado que a taxa de concordância entre a biópsia colposcopicamente dirigida e o exame histopatológico da CAF varia de 50% a 93%, com essas maiores taxas nas lesões de alto grau e nas suspeitas de lesão franca⁴⁹. Devido a tais achados, alguns autores sugerem que a biópsia não seja o padrão diagnóstico adequado para selecionar o tratamento, com taxas relatadas de discordância de 41 a 54%^{49,50}. O fato de que 88,9% das pacientes com diagnóstico histopatológico de NIC II tenham apresentado NICIII, e 11,1%, carcinoma de colo uterino no diagnóstico do 1º tratamento (Tabela 9) corrobora a ideia de que essas pacientes merecem ser tratadas e seguidas como portadoras de lesão pré-neoplásica de alto grau, uma vez que existe a taxa de discordância do método diagnóstico, o que pode subestimar o grau de acometimento do tecido. Da mesma forma, as lesões apresentam caráter evolutivo e podem vir a ser diagnosticadas como carcinoma em um curto intervalo de tempo. Neste estudo, observou-se taxa de concordância de 69,6% (Tabela 9), o que é compatível com a literatura. Das 69 mulheres que receberam diagnóstico inicial de NIC III, 48 (69,6%) tiveram diagnóstico confirmado de NIC III, 10 (14,5%) tiveram relato de câncer de colo uterino, uma de NIC II e 7 (10,1%) tiveram laudo histopatológico normal após o primeiro tratamento, ou seja, ausência de neoplasia residual. É relevante o grande número de pacientes que deixaram de ser tratadas inicialmente devido à falha no diagnóstico, e

aquelas que foram submetidas a tratamento desnecessário visto que, ao final, não possuíam diagnóstico de NIC.

Embora o câncer do colo do útero seja doença teoricamente passível de prevenção e cura, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado das lesões precursoras são atualmente a base para o controle da doença e o grande desafio para os profissionais que lidam com essa desordem. Ainda são necessários esforços para melhorar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos dos testes diagnósticos, assim como aumentar a conscientização das mulheres em aderir aos programas de rastreamento e de controle.

6. CONCLUSÕES

- A conização por CAF é a primeira abordagem terapêutica em 96,9% dos casos de NIC III.
- O tratamento realizado é insuficiente em, pelo menos, 11,4% dos casos atendidos e em 84,5% dos casos que apresentaram câncer.
- A taxa de concordância do diagnóstico histopatológico pré e pós-tratamento é de 69,6%.

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. Global Cancer Facts & Figures 2007.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativa 2008/ Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. INCA, 2007/ 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/> - acessado em 20 abr 2012.
3. Crispi CP, Oliveira FMM. Damian JCM, Oliveira MAP. Tratado de Videoendoscopia e Cirurgia Minimamente Invasiva em Ginecologia. 2ª Edição. Rio de Janeiro. Revinter; 2007: 1096-2009.
4. International Agency of Research on Cancer. IARC. HPV screening for cervical cancer in Rural India saves women's lives. Disponível em: http://www.iarc.fr/en/mediacentre/pr/2009/pdfs/pg_195.pdf [20 mar 2012].
5. Mendonça VG, Lorenzato FRB, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero. Características sociodemográficas das mulheres residentes na Cidade de Recife, Pernambuco. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(5): 248-55.
6. Taha NSA, Focchi J, Ribalta JCL, Stávale JN, Dorés GB, Lima GR. Avaliação do Grau e da Extensão das Alterações Térmicas Produzidas pela Cirurgia de Alta Frequência no Colo Uterino. Rev Bras Ginecol Obstet. 2001; 23(01): 47-51.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999; 189(1): 12-9.
8. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001035.
9. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 1993; 85:958.
10. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:87.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. Obstet Gynecol 2005; 105:905.

- 12.** Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995.
- 13.** Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001; 85:398.
- 14.** Baggish MS, Barash F, Noel Y, Brooks M. Comparison of the thermal injury zones in loop electrical end laser cervical excisional conization. *Am J Obstet Gynaecol.* 1992; 166: 545-8.
- 15.** Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(1): 295-304.
- 16.** Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large loop excision of the transformation zone. *Lancet.* 1994 Jan 1; 343(8888): 32-4.
- 17.** Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol* 1994; 84:591.
- 18.** Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1148.
- 19.** Maiman M, Fruchter RG, Clark M, et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol* 1997; 89:76.
- 20.** Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994; 83:205.
- 21.** Sillman F, Stanek A, Sedlis A, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:300.
- 22.** Oggenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31:1763.
- 23.** Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3619.
- 24.** Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; :20.

- 25.** Winkelstein W Jr. Smoking and cervical cancer--current status: a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131:945.
- 26.** International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609.
- 27.** Ferenczy A. Management of patients with high grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 1995 Nov 15; 76 (10 suppl 0):1928-33.
- 28.** Flannelly G, Langan H, Jandial L, Mann E, Campell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*.1997; 104(6):718-22.
- 29.** Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S3/42-51.
- 30.** Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol*. 2007; 14(1):1-10.
- 31.** Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, Dowling FM, Stocks PJ, Reginald D. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol*. 1998 May; 51(5):375-7.
- 32.** Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:276.
- 33.** Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71:46.
- 34.** Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference.
- 35.** Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
- 36.** Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-44.
- 37.** Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijckoningem M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conization. *BJOG* 2006; 113:1303 – 1307.

- 38.** Roa EB, Osorio EF, Lizana SC, Herrera RZ. Conización leeo en nie de alto grado en una institución privada de salud. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74(4): 259-262.
- 39.** Aerssens A, Claeys P, Beerens E, Garcia A, Weyers S, Renterghem LV, Praet M, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal Cytopathol* 2009; (20): 27-35.
- 40.** Nam K, Chung S, Kim J, Jeon S, Bae D. Factors associated with HPV persistence after conization by the electrosurgical excision procedure: A randomized prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 2:276-282.
- 41.** Guarisi R., Hardy E, Derchain SMF, Fonsechi-Carvasan GA, Borges JBR. Rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e do câncer invasor de colo uterino no município de Franco da Rocha, SP. *Rev Bras Cancerol* 2004; 50(1): 7-15.
- 42.** Roteli-Martins CM, Longatto Filho A, Hammes LS, Derchain SFM, Naud P, Matos JC, Etlinger D, Sarian L, Gontijg RC, Maeda MYS, Syrjanen KJ. Associação entre idade do início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29 (11): 580-7.
- 43.** Murta EFC, Franca HG, Caneiro MC, Caetano MSSG, Adad SJ, de Souza MAAH. Câncer do colo uterino: correlação com o início da atividade sexual e paridade. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999; 21 (9): 555-559.
- 44.** Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001318.
- 45.** Soto-Wright V, Samuelson R, McLellan R. Current management of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous epithelial lesion, and atypical glandular cells. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48(1):147-59.
- 46.** Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008; 19(6):342-
- 47.** Andrade JM, Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV, et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma do colo do útero. Projeto Diretrizes [online]; Maio de 2001. [Acessado em 20 abr 2012]. Disponível em <http://ncd.bvsalud.org/lildbi/docsonline/2/5/052-Brazil-Cacu-Prof.pdf>
- 48.** Simões CB. Patologia do trato genital inferior – questões de qualificação em colposcopia. São Paulo: Roca, 2004.
- 49.** Hopman EH, Kenemans P, Helmerhosrt TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix. uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Survey*. 1998; 53(2): 97-106.

- 50.** Byrom J, Douce G, Jones PW, et al. Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(1):253-6.

ANEXOS

Anexo 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS:

Número do prontuário: _____ Iniciais: _____

Data de nascimento: _____ Paridade: _____

Procedência: HU () outros ()

- 1) Ano do diagnóstico: _____
- 2) Forma de diagnóstico: () Biópsia () outros _____
- 3) Laudo: _____
- 4) Ano do 1º tratamento: _____
- 5) Tipo de 1º tratamento () CAF () outros _____
- 6) Laudo pós-tto: _____
- 7) Margens: () livres () comprometidas
- 8) 2º tratamento? () Sim () Não
- 9) Qual? () _____
- 10) Laudo pós 2º tratamento: _____
- 11) Observações: